·论著·

基于血常规炎性指标构建衰弱/衰弱前期发生风险列线图模型研究

石小天[1, 2]，王珊[1]，杨华昱[1]，杨一帆[1]，李旭[1]，窦国泽[1]，马清[1*]

1.100050 北京市，首都医科大学附属北京友谊医院老年医学科
2.100069 北京市，首都医科大学全科医学与继续教育学院
*通信作者：马清，主任医师/博士生导师；E-mail：maqing3@163.com

【摘要】 **背景** 衰弱是一种常见的老年综合征，与不良临床结局密切相关。目前评估主要依赖各种量表，缺乏统一的金标准。慢性炎症作为衰弱的病理生理机制之一，血常规炎性指标简单易获得，关于血常规炎性指标和衰弱之间的相关研究较少。**目的** 探讨体检老年人血常规炎性指标和衰弱的相关性，分析衰弱的影响因素并构建衰弱发生风险的预测模型。**方法** 选取2020年8月—2022年9月于首都医科大学附属北京友谊医院医疗保健中心行健康体检的老年人。收集研究对象的一般资料、体检化验检查数据，并采用FRAIL量表评估衰弱。采用单因素及多因素Logistic回归分析探讨衰弱的影响因素并建立列线图预测模型，采用Bootstrap进行模型内部验证。使用受试者工作特征（ROC）曲线、Hosmer-Lemeshow校准曲线和临床决策曲线分析（DCA）评价预测模型的区分度、校准度及预测模型的临床有效性。**结果** 共纳入554例老年人，其中衰弱/衰弱前期213例（38.4%）。多因素Logistic回归分析结果显示，年龄校正的查尔森合并症指数（ACCI）（OR=1.42，95%CI=1.21~1.66）、简易营养筛查量表（MNA-SF）（OR=0.71，95%CI=0.61~0.83）、血红蛋白与红细胞分布宽度比值（HRR）（OR=0.44，95%CI=0.23~0.86）及多重用药（OR=0.54，95%CI=0.36~0.81）是老年人衰弱/衰弱前期的独立影响因素（P<0.05）。基于多因素Logistic回归分析中的影响因素构建衰弱预测模型，该模型预测老年人衰弱/衰弱前期的ROC曲线下面积（AUC）为0.719（95%CI=0.675~0.764），Bootstrap重抽样法进行内部验证后，列线图模型拟合度较好；Hosmer-Lemeshow校准曲线拟合度较好（P>0.05）；DCA显示当患者的阈值概率为0.15~0.95时，使用列线图模型预测衰弱发生风险更有益。**结论** 年龄、共病、多重用药、营养不良及HRR是老年人衰弱/衰弱前期的影响因素，构建的预测模型具有良好的区分度、一致性与临床实用性，可为衰弱/衰弱前期早期筛查提供指导。

【关键词】 衰弱；炎性指标；危险因素；列线图；预测模型；Logistic回归

【中图分类号】 R 364 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0924

A Predictive Nomogram for the Risk of Frailty/Pre-frailty on Inflammatory Biomarkers in the Elderly

SHI Xiaotian[1, 2]，*WANG Shan*[1]，*YANG Huayu*[1]，*YANG Yifan*[1]，*LI Xu*[1]，*DOU Guoze*[1]，*MA Qing*[1*]

1.Department of Geriatrics，Beijing Friendship Hospital，Capital Medical University，Beijing 100050，China
2.School of General Practice and Continuing Education，Capital Medical University，Beijing 100069，China
**Corresponding author：MA Qing，Chief physician/Doctoral supervisor；E-mail：maqing3@163.com*

【Abstract】 **Background** Frailty is a common geriatric syndrome linked to negative clinical outcomes. Current assessments of frailty predominantly depend on various scales，lacking a standardized gold standard. Chronic inflammation is a key pathophysiological mechanism of frailty，and examination of inflammatory markers in routine blood tests is easy and simple-to-use. Nevertheless，the correlation between these inflammatory markers and frailty has not been fully elucidated. **Objective** To explore the correlation between inflammatory markers in routine blood tests and frailty in the elderly，analyze the influencing

基金项目：首都卫生发展科技专项（首发2022-2-2028）

引用本文：石小天，王珊，杨华昱，等.基于血常规炎性指标构建衰弱/衰弱前期发生风险列线图模型研究［J］.中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0924.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］

SHI X T，WANG S，YANG H Y，et al. A predictive nomogram for the risk of frailty/pre-frailty on inflammatory biomarkers in the elderly［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

factors of frailty and construct a risk prediction model for the risk of frailty or pre-frailty. **Methods** Elderly individuals receiving physical examinations in the Healthcare Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University from August 2020 to September 2022 were recruited. Baseline characteristics and laboratory test results were collected. The frailty was assessed using the Simple Frailty Questionnaire (FRAIL). Univariate and multivariate Logistic regression analyses were applied to identify risk factors for frailty/pre-frailty in the elderly. A nomogram was then created, followed by an internal validation of its performance via Bootstrap. Finally, the receiver operating characteristic (ROC) curves, calibration curve and decision curve analysis (DCA) were used to evaluate the identification ability, accuracy and clinical applicability of the nomogram. **Results** A total of 554 elderly individuals were included in the study, of whom 213 (38.4%) were identified as frail or pre-frail. Multivariate logistic regression analysis showed that age-adjusted Charlson Comorbidity Index (ACCI, OR=1.42, 95%CI=1.21-1.66), Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA-SF, OR=0.71, 95%CI=0.61-0.83), hemoglobin/red cell distribution width ratio (HRR, OR=0.44, 95%CI=0.23-0.86), and medication of multiple drugs (OR=0.54, 95%CI=0.36-0.81) were independent influencing factors of frailty or pre-frailty in the elderly (P<0.05). The predictive nomogram was established by employing the above-mentioned variables. The area under the curve (AUC) of the nomogram for identifying frailty or pre-frailty in the elderly was 0.719 (95%CI=0.675-0.764). The nomogram had a high goodness-of-fit after internal validation using the Bootstrap resampling method. The nomogram was found with a high goodness-of-fit by the Hosmer-Lemeshow test (P>0.05). DCA showed that when the threshold probability of patients ranging from 0.15 to 0.95, the nomogram resulted in higher net benefit of predicting the risk of frailty or pre-frailty. **Conclusion** Age, comorbidities, medication of multiple drugs, malnutrition, and HRR are influencing factors of frailty or pre-frailty in the elderly. The constructed predictive nomogram shows strong discrimination, consistency, and clinical utility, offering valuable guidance for the early screening of frailty or pre-frailty.

【Key words】 Frailty; Inflammatory factors; Risk factors; Nomogram; Prediction model; Logistic regression

随着老龄化进程的不断加剧，如何健康老化成为重要的社会公共问题。衰弱作为一种最常见的老年综合征备受关注，其特征为生理储备功能降低，抗打击能力减退及应激后恢复能力下降的一种非特异性状态[1]。研究发现衰弱增加老年人跌倒、住院、功能下降甚至死亡等不良临床结局的风险，严重影响老年的生活质量[2-3]。一项纳入 240 项研究的 Meta 分析显示，老年人衰弱的患病率约为 24%，且随着年龄的增长衰弱的患病率明显增加[4]。因此如何早期识别衰弱极为重要，尽管目前衰弱评估量表众多，但缺乏统一的金标准，探索衰弱临床生物标志物对衰弱多中心研究开展及干预性研究评估具有重要意义。

衰弱的病理生理机制非常复杂，涉及全身多器官及系统功能代谢紊乱[5]。目前学者认为慢性炎症是衰弱发生、发展的关键机制之一，很多研究聚焦于白介素（interleukin，IL）-1 家族成员、IL-6、IL-8、IL-18 和肿瘤坏死因子（tumour necrosis factor，TNF）-α 等炎性因子与衰弱的研究，然而血常规作为常规检查，简单易获得，血常规中某些炎性指标与衰弱的关系值得进一步探讨[6]。BODOLEA 等[7]发现外周血细胞、血小板和心血管患者衰弱密切相关。中性粒细胞与淋巴细胞比值（neutrophil-to-lymphocyte ratio，NLR）是近年来研究被关注较多的指标，HOU 等[8]发现其是老年冠心病患者衰弱的独立危险因素，此外有研究在老年癌症患者中发现衰弱与 NLR 之间存在显著的正相关[9]。而在新加坡老龄化纵向研究发现，血红蛋白是衰弱的独立影响因素[10]。红细胞体积分布宽度（red cell distribution width，RDW）是红细胞的重要参数，用来衡量红细胞的变异度，研究发现 RDW 和机体炎性状态密切相关[11]。目前关于血常规中各项指标和衰弱的相关性结果存在差异，本研究旨在探索血常规炎性指标和衰弱的相关性，以期为临床医生早期及时识别衰弱风险提供简单方便的指标，以提高老年人生活质量，促进成功老化。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究是一项横断面研究，选取 2020 年 8 月—2022 年 9 月于首都医科大学附属北京友谊医院医疗保健中心行健康体检的老年人。纳入标准：（1）年龄 ≥ 60 岁；（2）可配合完成老年综合评估者；（3）同意签署知情同意书。排除标准：（1）患有急性疾病或慢性急性状态、进展期恶性肿瘤等严重消耗性疾病;（2）严重肝、肾功能不全、精神疾病等；（3）体检报告不完整。本研究通过首都医科大学附属北京友谊医院生命伦理委员会批准（2020-P2-227-03）。

1.2 资料收集

1.2.1 一般资料：收集人口学基本数据，包括性别、年龄、文化程度、BMI、吸烟情况（目前是否正在吸烟）、饮酒情况（目前是否正在饮酒）及多重用药等，采用年龄校正的查尔森合并症指数（age-adjusted Charlson comorbidity index，ACCI）评估共病情况，基于疾病种类、数量及严重程度，并结合年龄因素进行校正，根据不同

年龄段进行赋分，60~69 岁为 2 分，70~79 岁为 3 分，≥ 80 岁为 4 分。

1.2.2 化验检查：收集体检化验检查数据，血常规指标：白细胞计数、中性粒细胞绝对值、淋巴细胞绝对值、单核细胞绝对值、血红蛋白、RDW、血小板计数、血小板体积分布宽度，生化指标：白蛋白、总蛋白、尿酸、肌酐、尿素氮、三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、空腹血糖、糖化血红蛋白。

炎性指标计算：中性粒细胞淋巴细胞比值（neutrophil-lymphocyte ratio，NLR）= 中性粒细胞绝对值 / 淋巴细胞绝对值，衍生中性粒细胞与淋巴细胞比值（derived neutrophil-to-lymphocyte ratio，dNLR）=（白细胞计数 – 淋巴细胞绝对值）/ 淋巴细胞绝对值；单核细胞 – 淋巴细胞比值（monocyte-to-lymphocyte ratio，MLR）= 单核细胞绝对值 / 淋巴细胞绝对值；血小板 / 淋巴细胞比值（platelet-to-lymphocyte ratio，PLR）= 血小板计数 / 淋巴细胞绝对值；血红蛋白与红细胞分布宽度比值（hemoglobin-to-red cell distribution width ratio，HRR）= 血红蛋白 /RDW；红细胞分布宽度与血小板比值（predictive role of red blood cell distribution width to platelet ratio，PRP）=RDW/ 血小板计数。

1.2.3 老年综合评估：体检当日由经过统一专业培训的老年科医生完成评估。衰弱评估采用 FRAIL 量表，包括 5 项内容，分别是疲劳、阻力减退 / 耐力降低、自由活动度下降、疾病情况及体质量减轻，每项计 1 分，0 分为无衰弱组，1~5 分为衰弱 / 衰弱前期组[12]。应用简易营养筛查量表（Mini-nutritional Assessment-short Form，MNA-SF）评估营养状态，包括食欲下降或进食困难、近 3 个月体质量减轻情况、急性疾病或应激、神经心理问题和 BMI，总分为 14 分[13]。

1.3 质量控制

所有化验检查测定在首都医科大学附属北京友谊医院医疗保健中心检验科（完成标准化体系及认证）完成，入组对象数据录入采用双人录入核对方式。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件和 R 4.3.0 进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用（$\bar{x} \pm s$）表示，两组间比较采用独立样本 t 检验；不符合正态分布的计量资料采用 M（P_{25}，P_{75}）表示，两组间比较采用非参数检验；计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验。以衰弱作为结局变量，采用方差膨胀系数（variance inflation factor，VIF）检验法对纳入变量进行多重共线性检验，若变量之间存在严重的多重共线性，则采用岭回归对多重共线性变量进行筛选。采用多因素 Logistic 回归分析并构建列线图模型预测衰弱的发生风险，采用 Bootstrap 进行模型内部验证。绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线，采用曲线下面积（area under the curve，AUC）、Homster-Lemeshow 拟合度检验合并校准曲线图、临床决策曲线图（decision curve analysis，DCA）分别对模型进行性能评价。以 P<0.05 为差异有统计学意义 .

2 结果

2.1 基线资料分析

本研究共纳入 554 例研究对象，其中男 413 例（74.5%），女 141 例（25.4%）；年龄 60~98 岁，平均年龄（74.4 ± 9.5）岁；无衰弱组 341 例（61.6%），衰弱 / 衰弱前期组 213 例（38.4%），其中衰弱（≥ 3 分）24 例，衰弱前期（1~2 分）189 例。

无衰弱组和衰弱 / 衰弱前期组性别、BMI、文化程度、独居、吸烟、饮酒、糖化血红蛋白、白细胞计数、中性粒细胞绝对值、单核细胞绝对值、血小板计数、血小板体积分布宽度、高密度脂蛋白、MLR、PLR 比较，差异无统计学意义（P>0.05）。两组年龄、多重用药、MNA-SF、ACCI、白蛋白、淋巴细胞绝对值、红细胞计数、血红蛋白、RDW、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、NLR、dNLR、HRR 及 RPR 比较，差异均有统计学意义（P<0.05），见表 1。

2.2 老年人衰弱 / 衰弱前期影响因素的单因素及多因素 Logistic 回归分析

采用 VIF 检验法衡量共线性的严重程度，将分类变量转换为虚拟变量，对纳入变量进行多重共线性检验，结果显示，VIF 均 <5，可以判定变量之间共线性基本可以忽略。以是否发生衰弱 / 衰弱前期（赋值：是 =1，否 =2）为因变量，以性别（赋值：男 =1，女 =2）、多重用药（赋值：是 =0，否 =1）、吸烟（赋值：是 =0，否 =1）、饮酒（赋值：是 =0，否 =1）、ACCI、MNA-SF、糖化血红蛋白、白细胞计数、中性粒细胞绝对值、血小板计数、淋巴细胞绝对值、红细胞计数、血红蛋白、RDW、肌酐、NLR、dNLR、HRR、PRP、肌酐、尿素氮、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白作为自变量（其余自变量赋值为连续变量）进行单因素 Logistic 回归分析，结果显示 MNA-SF 评分（OR=0.68，95%CI=0.59~0.78）、ACCI（OR=1.62，95%CI=1.40~1.86）、淋巴细胞绝对值（OR=0.73，95%CI=0.56~0.93）、红细胞计数（OR=0.39，95%CI=0.26~0.60）、血红蛋白（OR=0.97，95%CI=0.95~0.98）、RDW（OR=1.07，95%CI=1.01~1.14）、肌酐（OR=1.01，95%CI=1.01~1.02）、NLR（OR=1.39，95%CI=1.13~1.71）、dNLR（OR=1.40，95%CI=1.15~1.70）、HRR（OR=0.30，95%CI=0.19~0.47）、多重用药（OR=0.35，

表 1 两组临床特征比较

Table 1 Clinical features in the elderly of non-frail group versus frail/pre-frail group

组别	例数	性别[例(%)]		年龄[M(P_{25}, P_{75}),岁]	BMI[M(P_{25}, P_{75}),kg/m^2]	文化程度[例(%)]			多重用药[例(%)]	
		男	女			高中以下	高中	大学及以上	是	否
无衰弱组	341	259(75.95)	82(24.05)	71.0(65.0, 80.0)	24.37(22.42, 26.21)	7(2.05)	23(6.74)	311(91.20)	85(24.93)	256(75.07)
衰弱/衰弱前期组	213	154(72.30)	59(25.70)	79.0(68.0, 86.0)	23.91(21.92, 26.10)	12(5.63)	14(6.57)	187(87.79)	103(48.36)	110(51.64)
检验统计量值		0.920[a]		-6.166	-1.398	5.078[a]			32.104[a]	
P 值		0.337		<0.001	0.162	0.079			<0.001	

组别	独居[例(%)]		吸烟[例(%)]		饮酒[例(%)]		MNA-SF[M(P_{25}, P_{75}),分]	ACCI[M(P_{25}, P_{75}),分]	糖化血红蛋白[M(P_{25}, P_{75}),%]
	是	否	是	否	是	否			
无衰弱组	28(8.21)	313(91.79)	46(13.49)	295(86.51)	109(31.96)	232(68.04)	14.00(13.00, 14.00)	3.00(2.00, 4.00)	5.97(5.67, 6.42)
衰弱/衰弱前期组	19(8.92)	194(91.08)	28(13.15)	185(86.85)	54(25.35)	159(74.65)	13.00(12.00, 14.00)	4.00(3.00, 5.00)	5.89(5.60, 6.24)
检验统计量值	0.085[a]		0.013[a]		2.761[a]		-4.920	-6.569	-1.768
P 值	0.771		0.908		0.097		<0.001	<.001	0.077

组别	白蛋白(g/L)	白细胞计数[M(P_{25}, P_{75}),×10^9/L]	中性粒细胞绝对值[M(P_{25}, P_{75}),×10^9/L]	淋巴细胞绝对值[M(P_{25}, P_{75}),×10^9/L]	单核细胞绝对值[M(P_{25}, P_{75}),×10^9/L]	红细胞[M(P_{25}, P_{75}),×10^{12}/L]	血红蛋白[M(P_{25}, P_{75}),g/L]
无衰弱组	44.07±2.57	6.14(5.28, 7.25)	3.47(2.81, 4.30)	2.21(1.71, 2.65)	0.29(0.23, 0.38)	4.73(4.46, 4.96)	148.00(140.00, 155.00)
衰弱/衰弱前期组	42.96±2.91	6.21(5.23, 7.38)	3.52(2.87, 4.39)	2.10(1.62, 2.51)	0.29(0.23, 0.35)	4.61(4.22, 4.83)	142.00(132.00, 151.00)
检验统计量值	4.169[b]	-0.115	-0.817	-2.497	-0.732	-3.786	-4.856
P 值	<0.001	0.909	0.414	0.013	0.464	<0.001	<0.001

组别	红细胞体积分布宽度[M(P_{25}, P_{75}),fL]	血小板计数[M(P_{25}, P_{75}),×10^9/L]	血小板体积分布宽度[M(P_{25}, P_{75}),%]	总胆固醇[M(P_{25}, P_{75}),μmol/L]	三酰甘油[M(P_{25}, P_{75}),μmol/L]	高密度脂蛋白[M(P_{25}, P_{75}),μmol/L]
无衰弱组	43.60(41.70, 45.20)	211.00(183.00, 244.00)	11.50(10.70, 12.50)	4.80(4.20, 5.57)	1.26(0.98, 1.71)	1.19(1.03, 1.37)
衰弱/衰弱前期组	44.30(42.60, 45.90)	206.00(172.00, 244.00)	11.50(10.40, 12.50)	4.65(3.85, 5.45)	1.14(0.85, 1.68)	1.23(1.02, 1.48)
检验统计量值	-2.702	-1.541	-0.868	-2.560	-2.896	-1.030
P 值	0.007	0.123	0.386	0.010	0.004	0.303

组别	低密度脂蛋白[M(P_{25}, P_{75}),μmol/L]	NLR[M(P_{25}, P_{75})]	dNLR[M(P_{25}, P_{75})]	HRR[M(P_{25}, P_{75})]	MLR[M(P_{25}, P_{75})]	PLR[M(P_{25}, P_{75})]	RPR[M(P_{25}, P_{75})]
无衰弱组	2.93(2.51, 3.47)	1.54(1.19, 2.06)	1.74(1.39, 2.35)	3.41(3.16, 3.61)	0.14(0.10, 0.18)	96.70(77.25, 118.22)	0.21(0.18, 0.24)
衰弱/衰弱前期组	2.67(2.19, 3.26)	1.73(1.30, 2.31)	2.00(1.53, 2.63)	3.23(2.97, 3.48)	0.14(0.11, 0.19)	96.40(79.61, 124.30)	0.21(0.18, 0.27)
检验统计量值	-4.220	-2.681	-2.955	-4.942	-1.340	-0.905	-2.037
P 值	<0.001	0.007	0.003	<0.001	0.180	0.365	0.042

注：[a] 表示 χ^2 值，[b] 表示 t 值。ACCI= 校正年龄的查尔森共病指数，MNA-SF= 简易营养评估量表。

95%CI=0.25~0.51）是老年人衰弱/衰弱前期的影响因素（P<0.05）。以单因素分析有意义的因素为自变量进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，ACCI（OR=1.42，95%CI=1.21~1.66）、MNA-SF（OR=0.71，95%CI=0.61~0.83）、HRR（OR=0.44，95%CI=0.23~0.86）及多重用药（OR=0.54，95%CI=0.36~0.81）是老年人衰弱/衰弱前期的影响因素（表 2）。

2.3 列线图预测模型

利用 R 软件基于多因素 Logistic 回归分析中的影响因素绘制列线图预测模型。首先对各影响因素进行评分，分别是 ACCI、MNA-SF、多重用药及 HRR，将各项评分相加得总分，总分所对应的衰弱/衰弱前期发生风险值为模型预测衰弱发生的概率值（图 1）。

表 2 老年人衰弱/衰弱前期影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of frailty/pre-frailty in the elderly

因素	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR(95%CI)
MNA-SF	-0.34	0.08	-4.36	<0.001	0.71(0.61~0.83)
ACCI	0.35	0.08	4.33	<0.001	1.42(1.21~1.66)
HRR	-0.81	0.34	-2.40	0.016	0.44(0.23~0.86)
多重用药(以是为参考)					
否	-0.62	0.21	-2.93	0.003	0.54(0.36~0.81)

2.4 模型验证

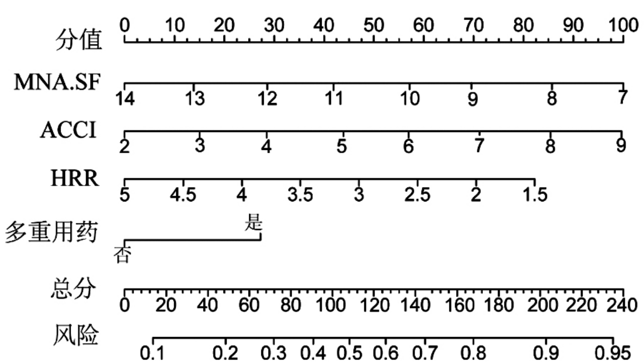
利用 Bootstrap 重抽样法重复抽样 1 000 次对模型进行内部验证，Hosmer-Lemeshow 校准曲线显示模型拟合度较好（χ^2=9.913 7，P>0.05），绘制的校准曲线图发现实际发生概率与预测发生概率一致性良好（图 2）。

通过 ROC 曲线对模型进行区分度评估，结果显示 AUC 为 0.719（95%*CI*=0.675~0.764）（图 3）。进一步绘制 DCA 显示，预测阈值为 0.15~0.95 时，模型具有较好的临床实用性（图 4）。

3 讨论

衰弱是老龄化社会面临的重要公共卫生问题之一，以衰弱为切入点寻找干预靶点从而促进健康老化。目前衰弱的评估依赖于各种量表，主要集中在身体功能方面，筛查方法不统一，寻找发现生物标志物或身体功能联合生物标志物促进早期识别衰弱并采取相应的干预措施可减少失能、降低长期照护的需求和医疗社会花费。本研究将血常规中多项指标进行了研究比较，结果显示仅 HRR 是衰弱的独立影响因素。多因素 Logistic 回归分析结果显示，ACCI、多重用药、MNA-SF 及 HRR 是衰弱的独立影响因素。

研究证实年龄是衰弱的独立危险因素，随着年龄的增长衰弱的患病率增加，多种和增龄相关的生物因素导致机体生理功能下降导致衰弱发生[1]。英国的一项前瞻性队列研究发现衰弱和共病密切相关（*OR*=27.1，95%*CI*=12.8~18.2），共病导致机体多系统生理功能失衡，此外共病之间的相互作用加速衰弱的发生发展[14-15]。衰弱和多重用药之间存在复杂的影响网络，一方面衰弱影响药物的药代动力学及治疗效果，另一方面老年人的新陈代谢能力降低，药物在身体中的滞留时间也会延长多种药物不良反应均会加速衰弱的发生及进展[16]。KUME 等[17]基于社区的观察性队列研究发现（*n*=1 697），平均随访时间为 5.5 年，衰弱的发生风险随



注：MAN-SF= 简易营养评估量表，ACCI= 校正年龄的查尔森合并症指数，HRR= 血红蛋白 / 红细胞体积分布宽度。

图 1 衰弱 / 衰弱前期发生风险的列线图

Figure 1 Nomogram for the risk of developing frailty/pre-frailty

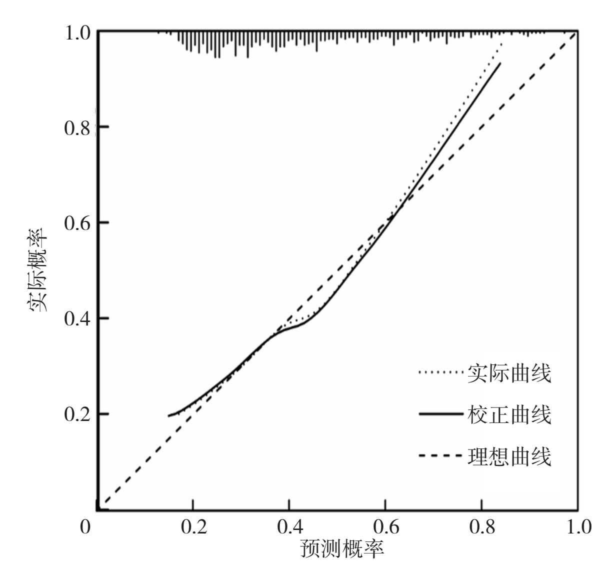


图 2 预测模型的 Hosmer-Lemeshow 校准曲线

Figure 2 Hosmer-Lemeshow calibration curve of the nomogram

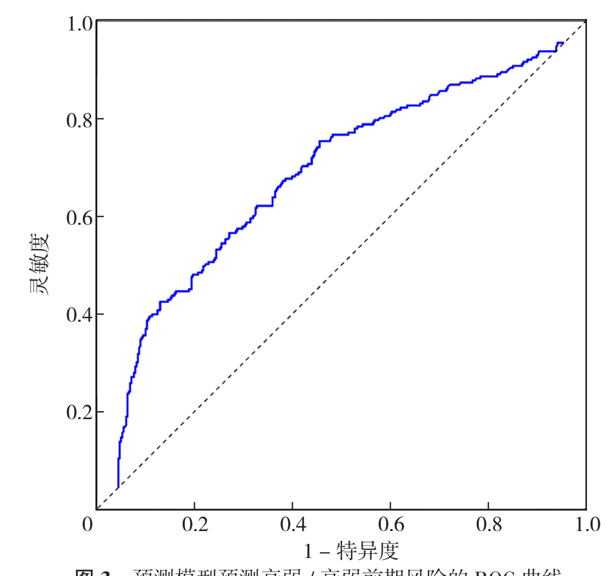
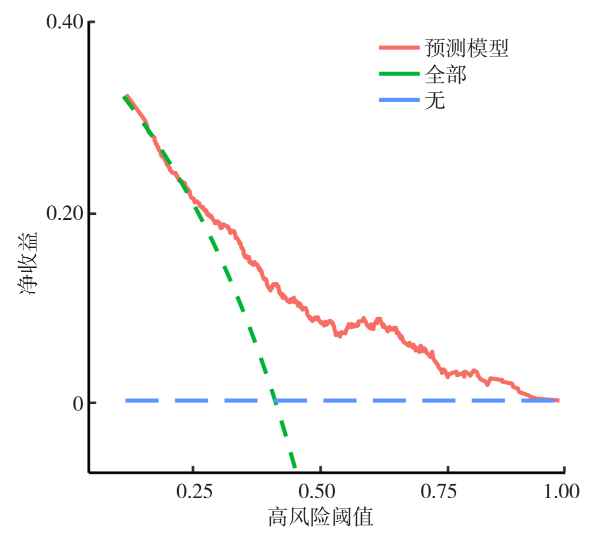


图 3 预测模型预测衰弱 / 衰弱前期风险的 ROC 曲线

Figure 3 ROC curve of the nomogram to predict the risk of frailty/pre-frailty



注：红色曲线代表临床预测模型，绿色曲线代表所有均为衰弱 / 衰弱前期的假设，蓝色曲线代表假设所有患者无衰弱。

图 4 预测模型的 DCA 分析

Figure 4 DCA analysis of the nomogram

着服用药物种类的增多而增加（RR=1.4，95%*CI*=0.9~2.0）。本研究发现 MNA-SF 是老年人衰弱的影响因素。新加坡的一项观察性研究（*n*=6 045）显示，在调整年龄、性别、基础疾病等因素后，营养不良和衰弱密切相关，社区老年人营养状况明显影响衰弱[18]。关于衰弱和营养不良之间的关系尚不清楚，一方面营养不良可导致体质量减轻及肌肉减少症，进而导致肌肉力量下降及疲惫感；另一方面衰弱影响饮食摄入，从而影响营养状况，衰弱和营养相互关联，无论先出现的是衰弱还是营养不良，在向衰弱－营养不良联合状态发展的过程中，两者之间可能存在一种循环联系[19]。

HRR 是一种新型的炎症标志物，SUN 等[20]首先在食管鳞状细胞癌患者中验证，HRR 是一个比单独血红蛋白或 RDW 更有力的预后指标，可能是因为 HRR 结合了血红蛋白和 RDW 的预后信息，提供了比单一变量更多的信息。一项纳入 233 例老年冠心病患者的研究显示，HRR 和衰弱呈负相关（K=-0.296，*P*<0.001），低 HRR 是老年住院冠心病患者衰弱的独立危险因素，HRR 是比单独 Hb 或 RDW 更有效的衰弱预后指标，与本研究结果一致[21]。日本一项针对门诊老年患者（65~96 岁）研究发现，调整年龄、多重用药等因素后，低 HRR 和衰弱显著相关，HRR 可以作为临床识别衰弱的常规指标之一[22]。HRR 降低可能是由于血红蛋白降低、RDW 升高或二者同时存在，贫血降低携氧能力，导致组织缺氧，此外慢性病导致身体长期处于低度微炎症状态，从而减低血红蛋白水平，对于老年人而言营养不良也是慢性贫血的重要影响因素[23]。RDW 升高也可导致 HRR 降低，有研究发现 RDW 升高和炎症有关，炎性细胞因子降低促红细胞生成素基因表达和促红细胞生成素受体表达，导致未成熟红细胞释放，红细胞体积异质性增加[24]。此外，有研究发现 RDW 与肌少症相关，而衰弱的基本特征是肌少症[25]。因此衰弱患者低 RDW 可能与炎症、氧化应激、营养不良、衰老和肌少症等有关。虽然本研究多因素分析血红蛋白和 RDW 无统计学意义，但 HRR 是衰弱的影响因素，这也提示 HRR 比单一指标的预测能力更强，HRR 作为一种简单、有效、经济的血常规参数，未来临床医生更应关注 HRR。

本研究是一项单中心横断面研究，未来需要进行一些大样本、多中心的研究，此外本研究将衰弱前期纳入衰弱组进行研究，可能会减弱一些因子与衰弱的相关性，未来课题组将进行随访来探究炎性因子的变化与衰弱及其衰弱变化的相关性。

总之，年龄、共病、多重用药、营养不良及 HRR 是衰弱的影响因素，构建的预测模型具有良好的区分度、一致性与临床实用性，可为衰弱 / 衰弱前期早期筛查提供指导，有利于减少不良结局和医疗费用，提高老年人的生活质量。

作者贡献：石小天提出主要研究目标，负责研究的构思与设计，研究的实施，撰写论文；石小天、杨一帆、李旭、窦国泽进行数据的收集与整理，统计学处理，图、表的绘制与展示；王珊、杨华昱进行论文的修订；马清负责文章的质量控制与审查，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

石小天：https://orcid.org/0000-0002-3330-6175

马清：https://orcid.org/0000-0002-5423-0325

参考文献

[1] HOOGENDIJK E O，AFILALO J，ENSRUD K E，et al. Frailty：implications for clinical practice and public health［J］. Lancet，2019，394（10206）：1365-1375. DOI：10.1016/S0140-6736（19）31786-6.

[2] KAWADA T. Frailty and all-cause mortality in older adults：a risk assessment［J］. J Am Med Dir Assoc，2021，22（8）：1774. DOI：10.1016/j.jamda.2021.03.006.

[3] SÁNCHEZ-GARCÍA S，GARCÍA-PEÑA C，SALVÀ A，et al. Frailty in community-dwelling older adults：association with adverse outcomes［J］. Clin Interv Aging，2017，12：1003-1011. DOI：10.2147/CIA.S139860.

[4] O'CAOIMH R，SEZGIN D，O'DONOVAN M R，et al. Prevalence of frailty in 62 countries across the world：a systematic review and meta-analysis of population-level studies［J］. Age Ageing，2021，50（1）：96-104. DOI：10.1093/ageing/afaa219.

[5] PICCA A，COELHO-JUNIOR H J，CALVANI R，et al. Biomarkers shared by frailty and sarcopenia in older adults：a systematic review and meta-analysis［J］. Ageing Res Rev，2022，73：101530. DOI：10.1016/j.arr.2021.101530.

[6] AROSIO B，FERRI E，MARI D，et al. The influence of inflammation and frailty in the aging continuum［J］. Mech Ageing Dev，2023，215：111872. DOI：10.1016/j.mad.2023.111872.

[7] BODOLEA C，HIRISCAU E I，BUZDUGAN E C，et al. The association between peripheral blood cells and the frailty syndrome in patients with cardiovascular diseases［J］. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets，2020，20（9）：1419-1433. DOI：10.2174/1871530320666200813135905.

[8] HOU P，XUE H P，MAO X E，et al. Inflammation markers are associated with frailty in elderly patients with coronary heart disease［J］. Aging，2018，10（10）：2636-2645. DOI：10.18632/aging.101575.

[9] NISHIJIMA T F，DEAL A M，WILLIAMS G R，et al. Frailty and inflammatory markers in older adults with cancer［J］. Aging，2017，9（3）：650-664. DOI：10.18632/aging.101162.

[10] CHEONG C Y，NYUNT M S Z，GAO Q，et al. Risk factors of progression to frailty：findings from the Singapore longitudinal ageing study［J］. J Nutr Health Aging，2020，24（1）：98-106. DOI：10.1007/s12603-019-1277-8.

[11] ZHANG Z H，XU X，NI H Y，et al. Red cell distribution width is associated with hospital mortality in unselected critically ill patients［J］. J Thorac Dis，2013，5（6）：730-736. DOI：10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.14.

[12] 中华医学会老年医学分会，《中华老年医学杂志》编辑委员会. 老年人衰弱预防中国专家共识（2022）［J］. 中华老年医学杂志，2022，41（5）：503-511. DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2022.05.001.

[13] 中国老年医学学会营养与食品安全分会，中国循证医学中心，《中国循证医学杂志》编辑委员会，等. 老年患者家庭营养管理中国专家共识（2017版）［J］. 中国循证医学杂志，2017，17（11）：1251-1259. DOI：10.7507/1672-2531.201707095.

[14] HANLON P，NICHOLL B I，JANI B D，et al. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality：a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants［J］. Lancet Public Health，2018，3（7）：e323-e332. DOI：10.1016/S2468-2667（18）30091-4.

[15] VETRANO D L，PALMER K，MARENGONI A，et al. Frailty and multimorbidity：a systematic review and meta-analysis［J］. J Gerontol A Biol Sci Med Sci，2019，74（5）：659-666. DOI：10.1093/gerona/gly110.

[16] GUTIÉRREZ-VALENCIA M，IZQUIERDO M，CESARI M，et al. The relationship between frailty and polypharmacy in older people：a systematic review［J］. Br J Clin Pharmacol，2018，84（7）：1432-1444. DOI：10.1111/bcp.13590.

[17] YU K M，TAKAHASHI T，ITAKURA Y，et al. Polypharmacy and lack of joy are related to physical frailty among northern Japanese community-dwellers from the ORANGE cohort study［J］. Gerontology，2021，67（2）：184-193. DOI：10.1159/000511986.

[18] WEI K，NYUNT M S Z，GAO Q，et al. Frailty and malnutrition：related and distinct syndrome prevalence and association among community-dwelling older adults：Singapore longitudinal ageing studies［J］. J Am Med Dir Assoc，2017，18（12）：1019-1028. DOI：10.1016/j.jamda.2017.06.017.

[19] WEI K，NYUNT M S，GAO Q，et al. Association of frailty and malnutrition with long-term functional and mortality outcomes among community-dwelling older adults：results from the Singapore longitudinal aging study 1［J］. JAMA Netw Open，2018，1（3）：e180650. DOI：10.1001/jamanetworkopen.2018.0650.

[20] SUN P，ZHANG F，CHEN C，et al. The ratio of hemoglobin to red cell distribution width as a novel prognostic parameter in esophageal squamous cell carcinoma：a retrospective study from Southern China［J］. Oncotarget，2016，7（27）：42650-42660. DOI：10.18632/oncotarget.9516.

[21] QU J L，ZHOU T，XUE M X，et al. Correlation analysis of hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio and frailty in elderly patients with coronary heart disease［J］. Front Cardiovasc Med，2021，8：728800. DOI：10.3389/fcvm.2021.728800.

[22] KINOSHITA K，SATAKE S，MUROTANI K，et al. Physical frailty and hemoglobin-to-red cell distribution width ratio in Japanese older outpatients［J］. J Frailty Aging，2022，11（4）：393-397. DOI：10.14283/jfa.2022.49.

[23] STEINMEYER Z，DELPIERRE C，SORIANO G，et al. Hemoglobin concentration；a pathway to frailty［J］. BMC Geriatr，2020，20（1）：202. DOI：10.1186/s12877-020-01597-6.

[24] KIM K M，LUI L Y，BROWNER W S，et al. Association between variation in red cell size and multiple aging-related outcomes［J］. J Gerontol A Biol Sci Med Sci，2021，76（7）：1288-1294. DOI：10.1093/gerona/glaa217.

[25] KIM J，IM J S，CHOI C H，et al. The association between red blood cell distribution width and sarcopenia in U.S. adults［J］. Sci Rep，2018，8（1）：11484. DOI：10.1038/s41598-018-29855-z.

（收稿日期：2024-04-10；修回日期：2024-07-09）

（本文编辑：贾萌萌）